

## 6059-S の局所刺激性試験

原田 喜男・岡本 孝夫

塩野義製薬株式会社研究所

6059-S の筋肉内注射による局所刺激性を、白色家兎を用いて、Cefamandole, Cephalothin, Cephaloridine および Cefazolin と比較検討した。投与量は、6059-S では 125 mg, 250 mg および 500 mg とし、対照剤では 250 mg とし、家兎の脊柱起立筋に 1 cm の深さに筋注した。局所刺激性の判定は、注射局所の肉眼的観察、刺激部位の体積測定およびその部位の組織学的観察により行った。

その結果局所刺激性の強さは、6% 酢酸  $\rightarrow$  Cephalothin  $\rightarrow$  6059-S  $\approx$  Cefamandole  $>$  Cefazolin  $>$  Cephaloridine の順となった。6059-S については、その刺激性の回復性を調べたところ、投与後 28 日目にはほとんど異常を認めず、回復することを認めた。しかし、6059-S を 5 回または 10 回同一部位の筋肉に連続投与した場合、投与後 28 日目において依然障害が残存しており、その障害性の強さは 1 回投与と比べどちらも約 2 倍前後であることが判った。6059-S 注射時の無痛化を図るために局所麻酔剤である塩酸リドカインを添加し、その障害性の影響を調べたところ、6059-S にリドカインを添加してもその障害性の強さには差を認めなかった。

## 緒 言

6059-S は、グラム陽性菌に対しては、抗菌力は他のセファロsporin系薬剤に比しやや劣るが、グラム陰性菌に対しては極めて強い抗菌力を示し、幅広い抗菌スペクトルを有す注射用抗生物質である。

臨床での投与方法として静脈内注射の他、筋肉内注射が考えられるので、今回家兎筋肉を用いる方法により 6059-S の局所刺激性を検討したので報告する。

なお対照薬として Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole, Cephalothin, Cephaloridine および Cefazolin の 4 薬剤を用いた(実験期間: 1977 年 12 月~1978 年 4 月と 1978 年 11 月~1979 年 2 月)。

## 実験材料と方法

## 1. 実験動物

JW-NIBS/RABITON 系白色雌家兎、生後 4~7 カ月令 (2.0~3.3 kg B. W.) を飼育環境に 2 週間馴化後、実験に供した。なお実験群は、各群 3 羽より構成した。

すべての動物は、ステンレス製 金属ケージ (W35  $\times$  L 48  $\times$  H 35 cm) に 1 羽ずつ収容し、固型飼料 (CR-3, 日本クレア) を 1 日 120 g, および水道水を自由に与え、室温  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , 湿度  $55 \pm 10\%$ , 午前 7 時から 12 時間照明に調整された空調室で飼育した。

## 2. 使用薬剤

6059-S 実験 I には Lot No. K001

実験 II, V には Lot No. A01

実験 III, IV には Lot No. B003M

対照薬剤として Cefamandole (CMD), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), 陽性対照として 6% 酢酸, 溶解液として注射用蒸留水と 0.5% 塩酸リドカイン注射液を使用した。

なお、各薬剤は原則として注射用蒸留水で 25% (w/v) に溶解して使用した。

## 3. 投与方法

家兎を腹位に固定し、電気バリカンで慎重に背部を除毛した後、右側の脊柱起立筋のほぼ中央部に各薬剤を 1/4 皮下用注射針で 1 cm の深さに投与した。

## 4. 投与量

6059-S の筋肉内注射における予想臨床用量を、1 回 0.5 g とし、その 1/2 量である 250 mg を基準にして以下の実験を行なった。

## 実験 I) 6059-S の局所刺激性における用量依存性の検討

6059-S の予想臨床用量の 1/2 量である 250 mg/site (25%, 1 ml) を基準に、500 mg/site (25%, 2 ml) および 125 mg/site (25%, 0.5 ml) を、各々筋肉内注射し、2 日、7 日後に投与部位を検討した。

## 実験 II) 6059-S による局所刺激性の回復性の検討

6059-S の 250 mg/site (25%, 1 ml) を筋肉内注射し、2 日、7 日、14 日、28 日後に注射部位を検討した。

## 実験 III) 6059-S を 5 日または 10 日間連続投与した時の局所刺激性の検討

6059-S 連続投与による影響を調べるために、6059-S

の 250 mg/site (25%, 1 ml) を 1 日 1 回, 5 日または 10 日間同一部位の筋肉に連続注射し, 最終投与後 2 日, 7 日, 14 日, 28 日目に注射部位を検討した。

#### 実験IV) 6059-S の溶解液を変えた場合の局所刺激性の検討

無痛化を図るために用いる 0.5% 塩酸リドカイン注射液で 6059-S を 25% (w/v) に溶解し, これと注射用蒸留水に溶解した 6059-S のそれぞれ 250 mg/site (25%, 1ml) を筋肉内注射し, 2 日後に注射部位を検討し, 6059-S を注射用蒸留水で溶解した際の刺激性と比較した。

#### 実験V) 6059-S と CMD, CET, CER, CEZ との局所刺激性の比較

6% 酢酸を対照として 6059-S, CMD, CET, CER, CEZ の 250 mg/site (25%, 1 ml) をそれぞれ筋肉内注射し, 2 日, 7 日後に注射部位を検討した。

#### 5 局所刺激性の判定方法

実験に用いた各家兎は, 解剖のために pentobarbital Na 麻酔下で放血, 屠殺を行ない薬剤投与部位の脊柱起立筋を摘出し, 局所刺激性を下記の判定基準による肉眼的評点法・刺激部位の体積測定およびその部位の組織学的観察により判定した。

##### 1) 肉眼的判定基準

- 0: 局所作用が全く認められない。
- 1: 軽度の充血および投与部位に判別困難な程度の出血斑, わずかな腫脹が認められる。
- 2: 中等度の充血, 小出血斑, わずかに白色変性, 軽度の腫脹が認められる。
- 3: 強度の充血, 出血斑, 著明な白色変性, 腫脹が認められる。
- 4: 壊死を伴う褐色変性が認められる。

##### 2) 刺激部位の体積測定

摘出した刺激部位を含む筋肉を 10% 中性ホルマリンで 72 時間固定後, 縦方向に厚さ約 1~2 mm の筋片に切り出した後, ハサミで正常部筋肉との境界が明瞭に認められる障害部位を切り取り, Volume meter によりその障害部位の体積を測定した。

##### 3) 組織学的観察

体積を測定した後の筋肉を 10% 中性ホルマリンで再固定し, パラフィン標本を作製後 Hematoxylin-Eosin 染色を行なって検鏡した。

### 実験結果

#### 実験I) 6059-S の局所刺激性における用量依存性の検討

6059-S 投与後 2 日目では, 各用量群共に筋束の走向に沿って充血および出血性の変化が注射部筋肉に用量依存性をもって観察された (Photo 1)。しかし, 投与後 7 日目になると, これらの変化に回復がみられ, 筋肉の注射部を中心として軽度の充・出血斑を認めるにすぎなかった (Photo 2)。

これに対し, 対照の 6% 酢酸投与部では, 投与後 2 日, 7 日目共に Photo 5, 6 に示すような筋肉の褐色変性, 白色変性および充血等の変化が広範囲にかつ強度に観察された。

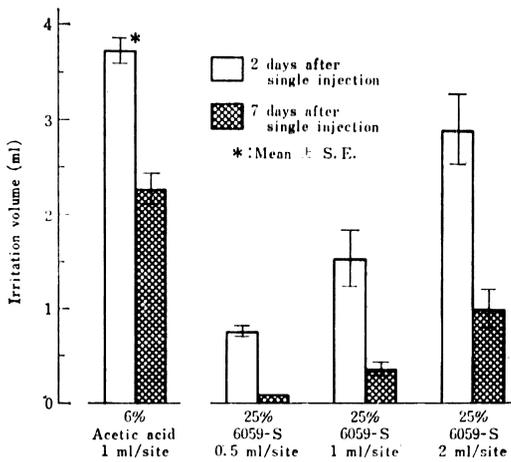
これら 6059-S, 6% 酢酸投与による注射部位の刺激性の評点および刺激部位の体積は, Table 1, Fig. 1 のようになった。すなわち, 6059-S のいずれの用量を投与した場合でもその刺激性は, 6% 酢酸投与によるそれよりもかなり弱いこと, 6059-S 投与用量と筋肉の刺激性との間に明らかな相関性のあることおよび投与後 7 日目には各用量群共に, 著明な回復が認められることが判明した。

Table 1 Local irritative activity of 6059-S injected into the M. erector spinae of rabbit

Compound		Doses (ml/site)	No. of rabbits	B.W. (kg)	Irritation score (mean)	Irritation volume (ml)
2 days after single injection	6% Acetic acid	1	9	2.3	4.0	3.73 ± 0.12*
	25% 6059-S	0.5	3	2.3	2.0	0.77 ± 0.04
	25% 6059-S	1	3	2.3	2.7	1.53 ± 0.28
	25% 6059-S	2	3	2.3	3.0	2.91 ± 0.37
7 days after single injection	6% Acetic acid	1	9	2.5	4.0	2.26 ± 0.14
	25% 6059-S	0.5	3	2.5	1.0	<0.1
	25% 6059-S	1	3	2.5	1.3	0.37 ± 0.09
	25% 6059-S	2	3	2.5	2.0	1.00 ± 0.19

\*: Mean ± S.E.

Fig. 1 Local irritative activity of 6059-S injected into the M. erector spinae of rabbit



組織学的観察では、6059-S 各用量群に共通して肉眼的に障害を認めた部位に、横紋筋線維の変性、壊死および間質における浮腫、充・出血、好中球を主とした炎症性細胞の浸潤、壊死領域の周辺部では組織球による障害筋線維の貪食像などが観察され、壊死領域周辺の比較的障害が軽度であった筋線維には筋鞘核の増生を認めた (Photo 9)。投与後 7 日目になると、2 日目に見られた多数の好中球は障害部よりほとんど消え、急性炎症の消退が認められた。しかし、筋線維の変性・壊死等の変化は弱いながらも依然残存しており、この壊死領域と正常筋線維の間に中間層ができ、この部位に著明な組織球の浸潤、

筋鞘核や線維芽細胞および障害を受けた筋線維の再生像である旺盛な筋芽の増生が観察された (Photo 10)。

これに対し、6% 酢酸投与群では肉眼的に障害を認めた部位に、6059-S 投与群と質的に同様であるが遙かに広範囲にかつ強度の変化が観察された。

#### 実験 II) 6059-S の局所刺激性の回復性の検討

6059-S 注射後 2 日、7 日目における投与部位の肉眼的所見は、実験 I) で述べたと同様であった。すなわち、投与後 2 日目では中等度の充血および出血斑が、7 日目では軽度の充血、出血斑が投与部位に観察された。投与後 14 日目になると、7 日目と比べさらに著しい刺激性の回復がみられ、注射部位にわずかに筋肉の黄色着色部を認めるにすぎなかった (Photo 3)。しかし、これらの変化も投与後 28 日目になると Photo 4 のように肉眼的に全く異常を認めない程に回復していた。

これに対し、6% 酢酸投与群では投与後 14 日目さらに 28 日目においても依然として注射部位に筋肉の褐色変性および白色変性等の変化が残存しているのが観察された (Photo 7, 8)。

このような刺激部位の回復性を刺激性の評点および障害部位の体積でみると Table 2, Fig. 2 のようになった。すなわち、6059-S または 6% 酢酸投与による刺激性は、投与後 2 日目にそのピークが観察され、投与後の時間の経過と共に回復し、また 6059-S 投与群では投与後 28 日目までにそれまで見られた刺激性は肉眼的に完全に回復することも判明した。

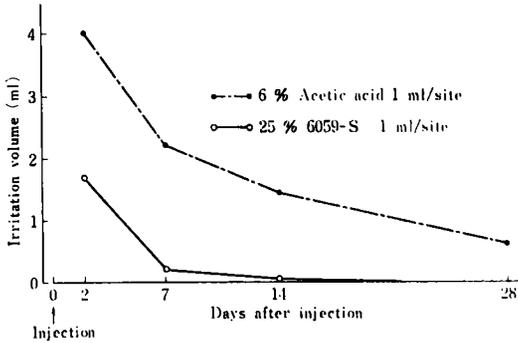
組織学的観察では、6059-S 投与後 2 日、7 日目において実験 I) で述べた組織像と同様の変化が観察され

Table 2 Local irritative activity of 6059-S injected into the M. erector spinae of rabbit

Compound	Doses (ml/site)	Days after injection	No. of rabbits	B.W. (kg)	Irritation score (mean)	Irritation volume (ml)
6% Acetic acid	1	2	3	2.5	4.0	4.01 ± 0.33*
25% 6059-S	1				2.3	1.70 ± 0.14
6% Acetic acid	1	7	3	2.6	4.0	2.22 ± 0.12
25% 6059-S	1				1.0	0.21 ± 0.04
6% Acetic acid	1	14	3	2.5	4.0	1.44 ± 0.17
25% 6059-S	1				1.0	<0.1
6% Acetic acid	1	28	3	2.8	3.0	0.63 ± 0.06
25% 6059-S	1				0	0

\* : Mean ± S.E.

Fig. 2 Local irritative activity of 6059-S injected into the M. erector spinae of rabbit



た。すなわち投与後 2 日目では、筋線維の変性・壊死、間質の浮腫、出血、好中球・組織球等の細胞浸潤および

筋鞘核の増生を認め、7 日目では 2 日目に比べ回復を認めるが依然として筋線維の変性・壊死、著明な組織球の浸潤、線維芽細胞、筋芽などの増生を小範囲ではあるが肉眼的に障害を認めた部位に観察された。しかし、14 日目になると 7 日目にわずかにみられた筋線維の壊死領域は消失し、多数の筋芽とわずかの線維化を投与部位に認めるにすぎなかった (Photo 11)。このような変化も投与後 28 日目になると、ほぼ完全に回復しており、僅かに注射部と思われる部位に筋細胞の中央に核をもつ未成熟な筋線維が散見されるにすぎなかった (Photo 12)。

これに対し、6% 酢酸投与群では、投与後 7 日目に認めた注射部筋線維の変性・壊死、著明な組織球の浸潤、筋芽、線維芽細胞などが、投与後 14 日、28 日目においても依然として残存しており、壊死領域の周辺には線維化も観察された。

Macrograph of the M. erector spinae injected 6059-S in rabbit

Photo. 1

2 days after single injection of 6059-S (25% 1 ml/site)

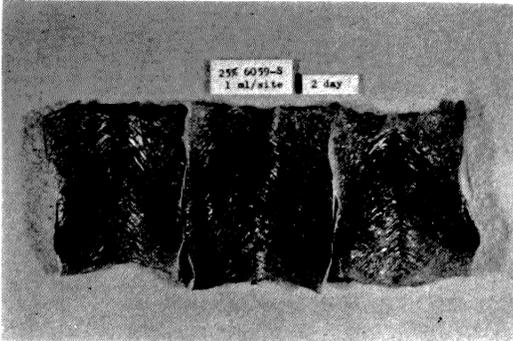


Photo. 3

14 days after single injection of 6059-S (25% 1 ml/site)

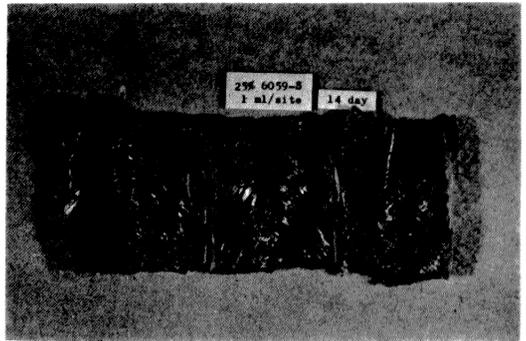


Photo. 2

7 days after single injection of 6059-S (25% 1 ml/site)

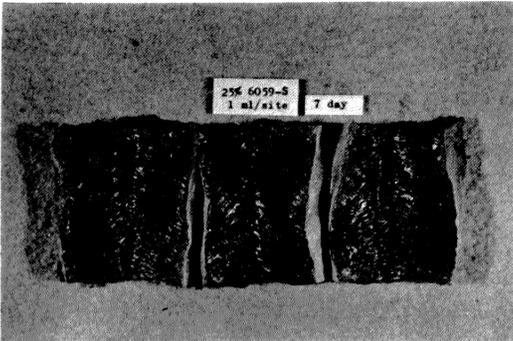


Photo. 4

28 days after single injection of 6059-S (25% 1 ml/site)

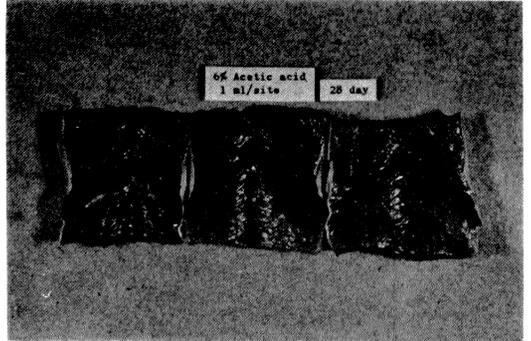


Photo. 5  
2 days after single injection of Acetic acid  
(6% 1 ml/site)

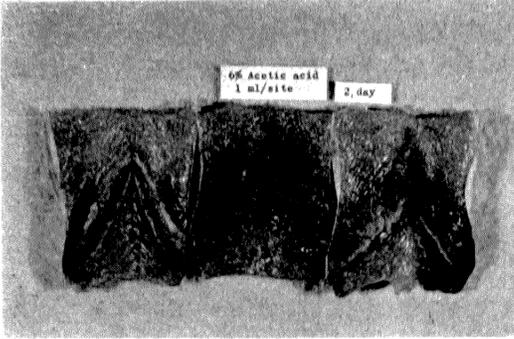


Photo. 7  
14 days after single injection of Acetic acid  
(6% 1ml/site)

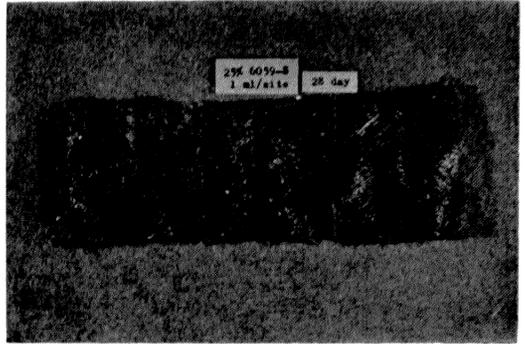


Photo. 6  
7 days after single injection of Acetic acid  
(6% 1 ml/site)

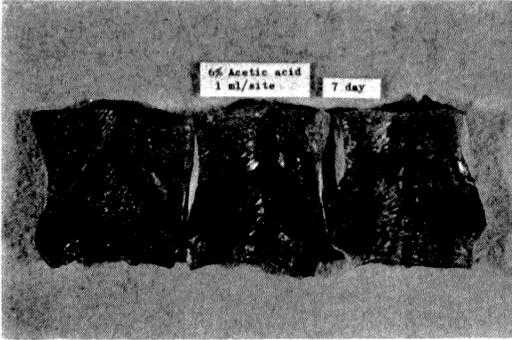
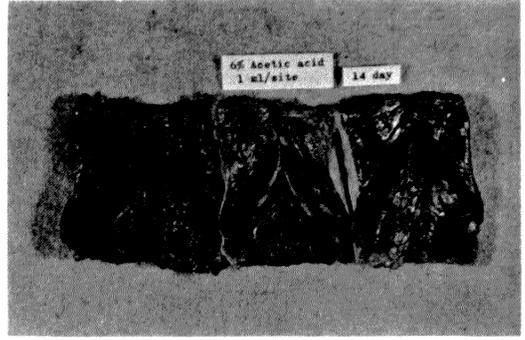


Photo. 8  
28 days after single injection of Acetic acid  
(6% 1 ml/site)



Micrograph of the M. erector spinae injected 6059-S in rabbit

Photo. 9  
2 days after single injection of 6059-S  
(25% 1 ml/site)  
H. E. Stain. x63

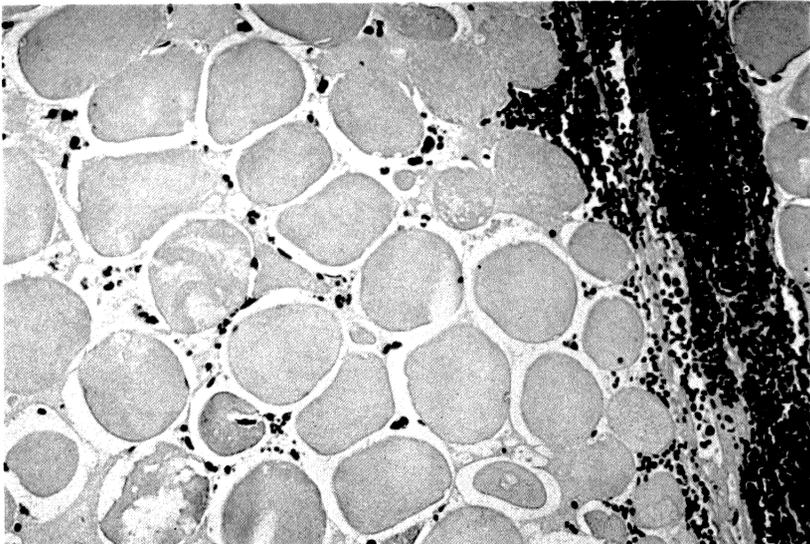


Photo. 10

7 days after single injection of 6059-S  
(25% 1 ml/site)  
H. E. Stain.  $\times 63$

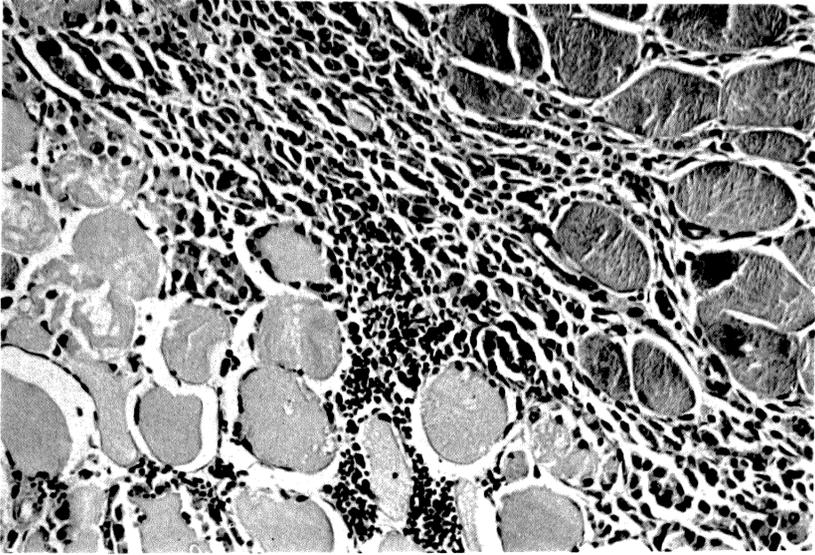


Photo. 11

14 days after single injection of 6059-S  
(25% 1 ml/site)  
H. E. Stain.  $\times 63$

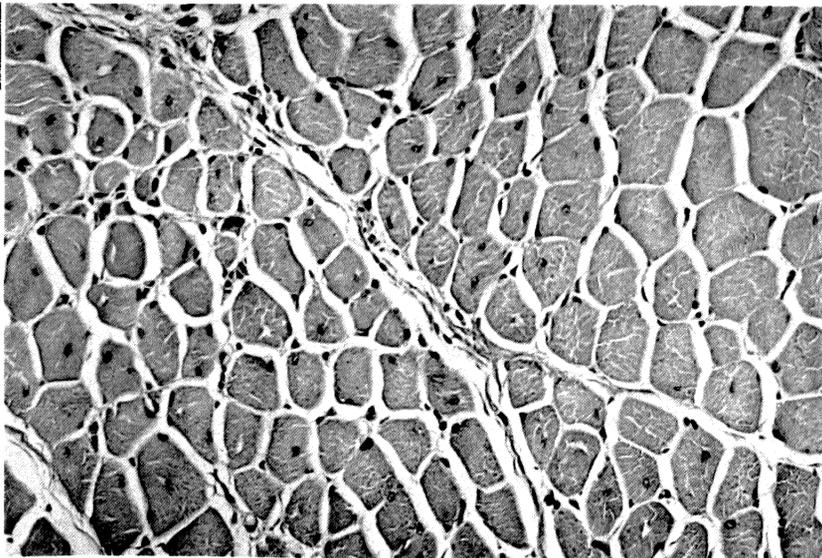
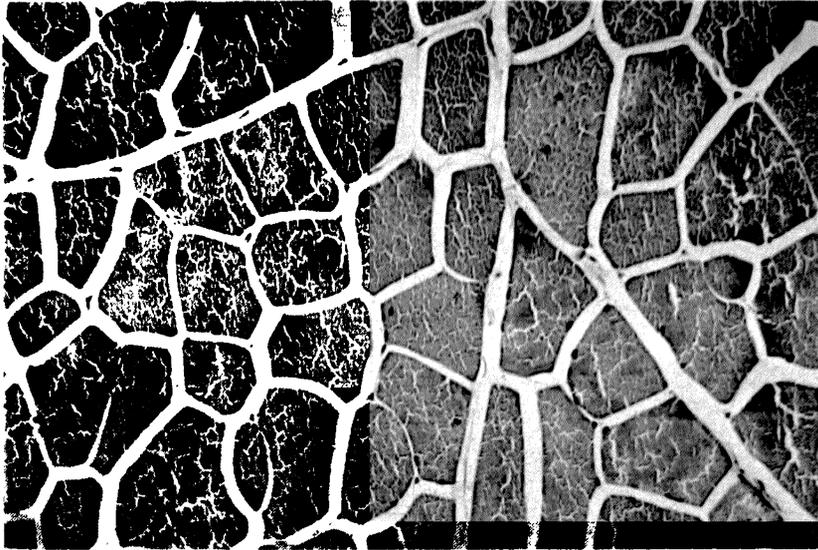


Photo. 12

28 days after single injection of 6059-S

(25% 1 ml/site)

H. E. Stain.  $\times 63$ 

### 実験Ⅲ) 6059-S を 5 日または、10 日間連続投与した時の局所刺激性の検討

6059-S 1 ml/site 1 日 1 回 5 日間連続投与 2 日目では、1 回投与群と比べ広範囲に充血、出血斑を注射部位に認めた。しかし、7 日目になると 2 日目と比べ回復を認めるが依然として充血、出血斑および 1 部分の筋肉に黄色着色部を認めた。このような変化も 14 日目になると、3 例中 2 例は黄白色の変性となり、残り 1 例は筋肉の黄色着色部をわずかに認めるにすぎなかった。投与後 28 日目においても依然として 14 日目と同様、黄白色の変性部分を投与部筋肉に認めた。

これに対し、10 日間連続投与群では、5 日間連続投与群と同様の変化が同程度に観察され、投与後 28 日目においても依然障害が残存していた。

このような 6059-S の変化に対し、6% 酢酸 5 日または 10 日間連続投与群では、最終投与後 2 日、7 日、14 日、28 日目において、筋肉の褐色変性、白色変性が 6059-S よりも広範囲にかつ強度に観察された。

以上のような注射部位にみられた刺激性の強さを評点および体積でみると Table 3, Fig. 3 のようになり、6059-S の投与回数 を 5 回あるいは 10 回に変えた時の障害性の強さには両者に差はなく、単回投与と比べると、その障害性の強さはどちらも約 2 倍前後であることがわかった。

組織学的観察では、実験 I) で述べた 6059-S 1 回投

与後 7 日目の組織像と質的に同様の変化が広範囲に各投与後にみられ、肉眼的観察と同様投与後 28 日目においても依然障害が注射部位に残存していた。

### 実験Ⅳ) 6059-S の溶解液を変えた場合の局所刺激性の検討

6059-S の溶解液を注射用蒸留水から 0.5% 塩酸リドカイン注射液に代えても、筋肉の局所刺激性には両者間に差がなく注射部位に充血、出血性の変化を認めるにすぎなかった。

このような注射部位の刺激性を評点および体積で比較すると Table 4 のようになり、肉眼的観察と同様その刺激性には両者間に差を認めなかった。

組織学的観察においても、実験 I) で述べたと同様の変化が観察され、両者間に差を認めなかった。

### 実験Ⅴ) 6059-S と CMD, CET, CER, CEZ との局所刺激性の比較

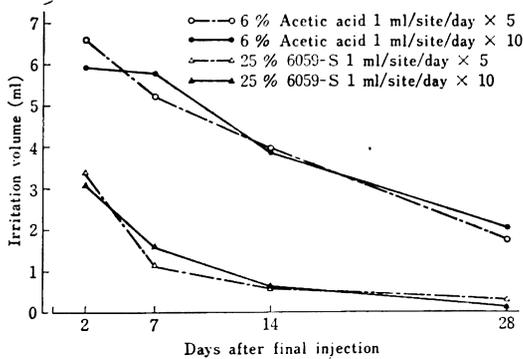
投与後 2 日目では、各薬剤投与群共に筋束の走向に沿って充血、出血性の変化が観察された。その中でも、6059-S, CEZ の両群は他と比べ出血性の変化が強いようである。しかし、刺激部位の大きさは CET が一番大で、CER が一番小さかった。7 日目になると、障害部位の範囲は各薬剤投与群共に小さくなり、6059-S, CMD, CER, CEZ 投与群では、わずかに注射部を中心として充血、出血斑を認めたが、CET 投与群では投与部位に筋肉の褐色変性、白色変性なども残存していた。

Table 3 Local irritative activity of 6059-S injected into the M. erector spinae of rabbit

Compound	Doses (ml/site/day × times)	Days after final injection	No. of rabbits	B.W. (kg)	Irritation score	Irritation volume (ml)
25% 6059-S	1 × 5	2	3	2.7	3.0	3.42 ± 0.36*
6% Acetic acid	1 × 5				4.0	6.61 ± 0.55
25% 6059-S	1 × 5	7	3	2.8	1.3	1.15 ± 0.10
6% Acetic acid	1 × 5				4.0	5.26 ± 0.10
25% 6059-S	1 × 5	14	3	2.8	1.7	0.59 ± 0.12
6% Acetic acid	1 × 5				4.0	4.01 ± 0.35
25% 6059-S	1 × 5	28	3	2.8	1.7	0.29 ± 0.07
6% Acetic acid	1 × 5				4.0	1.78 ± 0.16
25% 6059-S	1 × 10	2	3	2.7	2.7	3.07 ± 0.33
6% Acetic acid	1 × 10				4.0	5.95 ± 0.77
25% 6059-S	1 × 10	7	2	2.7	2.0	1.57
6% Acetic acid	1 × 10				4.0	5.80
25% 6059-S	1 × 10	14	3	2.9	2.0	0.65 ± 0.06
6% Acetic acid	1 × 10				4.0	3.87 ± 0.11
25% 6059-S	1 × 10	28	3	2.9	1.3	0.14 ± 0.04
6% Acetic acid	1 × 10				4.0	2.09 ± 0.35

\* : Mean ± S.E.

Fig. 3 Local irritative activity of 6059-S injected into the M. erector spinae of rabbit



このような注射部位にみられた刺激性の強さを評点および体積でみると Table 5, Fig. 4 のようになり、各薬剤間の刺激性の強さは投与後 2 日、7 日目共に、6% 酢酸 > CET > 6059-S ≒ CMD > CEZ > CER の順にランク付けされた。

組織学的観察では、投与後 2 日目において、実験 I) で述べた 6059-S 投与による組織像と質的に同質のものが観察されたが、壊死領域の広さは各薬剤間で異なっていた。すなわち、CET が一番変化の範囲が大で 6059-S と CMD は次に変化が強く、CEZ, CER の順に壊死部が小となった。投与後 7 日目の組織像も 6059-S 投与による組織像と質的に同質のものであったが、やはり 2

Table 4 Local irritative activity of 6059-S injected into the M. erector spinae of rabbit

Compound (Vehicle)	Doses (ml/site)	No. of rabbits	B.W. (kg)	Irritation score (mean)	Irritation volume (ml)	
2 days after single injection	6% Acetic acid	1	6	2.9	4.79 ± 0.41*	
	25% 6059-S (Distilled water)	1	3	3.0	2.3	1.85 ± 0.54
	25% 6059-S (0.5% Lidocaine hydrochloride)	1	3	2.9	2.3	1.79 ± 0.09

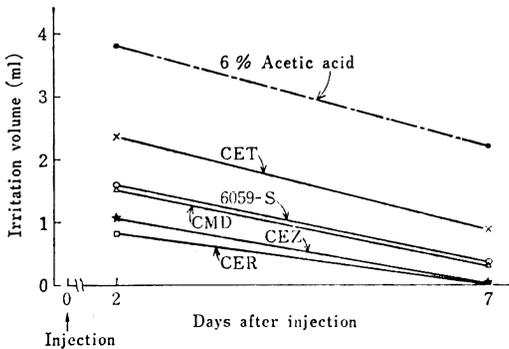
\* : Mean ± S.E.

Table 5 Local irritative activity of 6059-S, CMD, CET, CER or CEZ injected into the M. erector spinae of rabbit

Compound		Doses (ml/site)	No. of rabbits	B.W. (kg)	Irritation score (mean)	Irritation volume (ml)
2 days after single injection	6% Acetic acid	1	15	2.5	4.0	3.85 ± 0.10*
	25% 6059-S	1	3	2.5	2.3	1.69 ± 0.12
	25% CMD	1	3	2.5	2.0	1.52 ± 0.07
	25% CET	1	3	2.5	3.0	2.36 ± 0.16
	25% CER	1	3	2.5	1.0	0.82 ± 0.12
	25% CEZ	1	3	2.3	2.0	1.07 ± 0.20
7 days after single injection	6% Acetic acid	1	15	2.5	4.0	2.17 ± 0.08
	25% 6059-S	1	3	2.5	1.0	0.37 ± 0.03
	25% CMD	1	3	2.5	1.0	0.32 ± 0.03
	25% CET	1	3	2.5	2.0	1.08 ± 0.17
	25% CER	1	3	2.5	0.3	<0.1
	25% CEZ	1	3	2.5	1.0	<0.1

\*: Mean ± S.E.

Fig. 4 Local irritative activity of 6059-S, CMD, CET, CER or CEZ injected (25% 1 ml/site) into the M. erector spinae of rabbit



目目に壊死領域を多く認めた薬剤ではその回復性も遅く、CET 投与群では依然多くの変性・壊死におちいった筋線維を認め、CER ではわずかな変化しか認められなかった。

### 考 察

筋肉内注射による局所刺激性試験法として、ウサギ脊柱起立筋、大腿二頭筋または外側広筋などを使う方法<sup>1-3)</sup>、ラット、犬、ブタなどを使用する方法<sup>4-6)</sup>が知られている。

今回、我々は、

- ①筋肉への注射が確実にできること
- ②剖検時に注射した場所を容易に確認できること
- ③筋肉が白色筋であり、障害部位への観察が肉眼的にも容易であること

の理由により、ウサギ脊柱起立筋を用い 6059-S の局所刺激性を検討した。その結果、臨床投与量の約 1/2 である 250 mg (体重当たりになおすと 7~12 倍量) を筋肉に投与して、その刺激性の強さを他のセファロsporin 系抗生物質と比較した場合、CER, CEZ よりもやや強く、CMD とほぼ同等で、CET よりもかなり弱い刺激性を有していることが判明した。その投与部位の組織像は、すでに HANSON<sup>2)</sup> や Cioc<sup>6)</sup> らにより報告されている種々の薬剤筋注後の局所組織像と同じで、各薬剤間に質的な差はみられなかった。本来注射は、皮下組織、筋肉内組織に注射針を突き差し、人体にとって異物である注射液を注入するため、注射部位に何らかの影響をおよぼすことは避けたいが、薬剤によりその刺激性の強さに差が認められる。CET などは、臨床的にも筋肉内注射の際に痛みが強いことが知られており、我々の実験においてもセファロsporin 系抗生物質の中では CET が一番局所刺激性が強かった。PAGET らは<sup>4)</sup>、ラット筋肉を用いて各種筋肉内注射剤の局所作用を比較した結果、動物における局所刺激性と人臨床での痛みとの間に相関性があると述べている。従って 6059-S は、類縁の

抗生物質の中でも CMD, CER, CEZ と同様、刺激性の弱いグループに属し、恐らく人に投与した場合 CMI) と同等の痛みを有する薬物であると思われた。

局所刺激性の回復性に関して、6059-S は、単回投与の場合、投与後 28 日目には組織学的にもほぼ完全に回復することが判明した。一方、同一部位の筋肉に連続投与した場合は、単回投与に比し、その障害の強さは約 2 倍前後で投与後 28 日目においても障害が残存していることが判明した。このことから、人に本剤を筋肉内投与する場合には、他の  $\beta$ -lactam 剤同様、その投与回数は必要最小限にとどめるべきであり、かつ、注射部位も同一個所を避けて行なうべきであると思われた。

薬剤を人に筋肉内投与する場合、患者の疼痛軽減のため無痛化剤を添加される場合がある。6059-S についても、注射時の無痛化のため、局所麻酔剤である塩酸リドカイン注射液で溶解してその刺激性を調べたが、注射用蒸留水で溶解した際の刺激性と差を認めなかった。

## 文 献

1) NELSON, A. A.; C. W. PRICE & H. WELCH: Muscle

irritation following the injection of various penicillin preparations in rabbits. *J. Am. Pharm. Assn.* 38: 237~239, 1949

2) HANSON, D. J.: Local toxic effects of broad-spectrum antibiotics following injection. *Antibiot. Chemotherapy* 11: 390-404, 1961

3) SHINTANI, S.; M. YAMAZAKI; M. NAKAMURA & I. NAKAYAMA: A new method to determine the irritation of drugs after intramuscular injection in rabbits. *Tox. Appl. Pharmacol.* 11: 293~301, 1967

4) PAGET, G. E. & H. MCG. SCOTT: A comparison of the local effects of various intramuscular injection in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 12: 427~433, 1957

5) WIERIKS, J. & H. E. SCHORNAGEL: Animal reactions to, and tolerance of, two local anesthetic-free tetracycline preparations injected by various routes. A comparison of Vendracin® with rolitetracycline. *Chemotherapy* 16: 85~108, 1971

6) CIOC, M. & B. VON SCHILLING: Changes in muscular tissue produced by injection of some known drugs. *Tox. Appl. Pharmacol.* 7: 179~189, 1965

## MUSCLE IRRITATION STUDY ON 6059-S

YOSHIO HARADA and TAKAO OKAMOTO

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., LTD

This study was performed to evaluate the degree of irritative activity resulting from an intramuscular injections of 6059-S, in comparison with those of cefamandole, cephalothin, cefazolin and cephaloridine.

In the first experiment, 6059-S and the other cephalosporins were dissolved in distilled water to make a 25% (w/v) solution. Injections of one ml of the solution were made into the erector spinae muscle of Japanese white female rabbits. The rabbits were sequentially killed 2, 7, 14 and 28 days later and the muscle sites were excised and placed in formalin fixative for 72 hours after gross examination. Sectioning of the fixed tissue permitted a measurement of the volume of irritation. A representative section of the irritated area was examined histopathologically.

The irritative action of 6059-S was slightly more severe than those of cephaloridine and cefazolin, almost the same as that of cefamandole and relatively less than that of cephalothin. The animals given 6059-S had recovered from the irritation at 28 days after the injection. But, in the animals injected 6059-S daily for 5 or 10 days, the irritative changes still remained by 28 days after the injection.

In the second experiment, 6059-S was dissolved in a local anesthetic, 0.5% lidocaine hydrochloride, to reduce pain on intramuscular injection and compared the irritation with that of 6059-S dissolved in distilled water. No difference in local irritative action was observed between 6059-S dissolved in distilled water and 6059-S dissolved in lidocaine hydrochloride.